



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 496 222 A1**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **92100343.0**

⑮ Int. Cl. 5: **C07D 209/14, A61K 31/40,**  
**C07D 401/04, C07D 401/06,**  
**C07D 403/06, C07D 498/10,**  
**C07D 405/12**

⑭ Anmeldetag: **10.01.92**

⑯ Priorität: **22.01.91 DE 4101686**

⑰ Anmelder: **MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG**  
**Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119**  
**W-6100 Darmstadt(DE)**

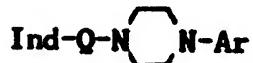
⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**29.07.92 Patentblatt 92/31**

⑱ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

⑲ Erfinder: **Böttcher, Henning, Dr.**  
**Soderstrasse 95**  
**W-6100 Darmstadt(DE)**  
Erfinder: **Greiner, Hartmut, Dr.**  
**Dieburger Strasse 218**  
**W-6100 Darmstadt(DE)**  
Erfinder: **Seyfried, Christoph, Dr.**  
**Mathildenstrasse 6**  
**W-6104 Jugenheim(DE)**  
Erfinder: **Bartoszyk, Gerd**  
**Heinrich-Fulda-Weg 22**  
**W-6100 Darmstadt(DE)**

⑳ Indolderivate.

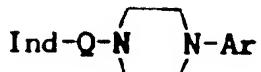
㉑ Indolderivate der Formel I



I

worin Ind, Q und Ar die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben sowie deren Salze zeigen Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate der Formel I



I

worin

Ind einen durch CN, CO-R<sup>1</sup>, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R<sup>1</sup>, Hal, OH, OA, O-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-COR<sup>1</sup>, CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder NHR<sup>2</sup> substituierten Indol-3-yl-rest,

10 R<sup>1</sup> OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>NA<sub>2</sub>, NHC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>Het, NHC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>OA oder O-CO-A,

R<sup>2</sup> H, CO-A, CO-Ar, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NHA, CO-NA<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>-A,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine Alkylengruppe mit 3-7 C-Atomen, die durch O oder NR<sup>5</sup> unterbrochen und/oder durch O, NA<sub>2</sub>, NHCOA, COOA, CONH<sub>2</sub>, Ar oder Het substituiert sein und/oder eine zusätzliche Doppelbindung enthalten kann,

15 R<sup>5</sup> H, A, Ar, Het, Ar-CO, COOA, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHA, CH<sub>2</sub>CONA<sub>2</sub> oder CHO,

Q C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

20 Ar einen unsubstituierten oder einen ein-, zwei oder dreifach durch A, F, Cl, Br, I, CN, OH, OA, NHCOA und/oder CF<sub>3</sub> oder durch eine Methylendioxygruppe substituierten Phenylrest,

Het einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein- oder zweifach durch A, Ar, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, Carbonylsauerstoff oder einen weiteren Rest Het substituiert sein kann und

25 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten

sowie deren Salze

30 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. So zeigen sie insbesondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem serotonin-agonistische und -antagonistische Wirkungen. Sie hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155). Außerdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HTP-Äkkumulation in N.raphe auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). Weiterhin treten analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auf; so wird bei katherertragenden wachen, spontan hypertonen Ratten (Stamm SHR/Okamoto/NIH-MO-CHB-Kisslegg; Methode vgl. Weeks und Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648) der direkt gemessene Blutdruck nach peroraler Gabe der Verbindungen gesenkt. Ebenso eignen sie sich als Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze können daher als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Neuroleptika und/oder Antihypertonika und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind die Indolderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Der Rest A bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 1 oder 2 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, ferner auch Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy. NHA ist vorzugsweise Methylamino, ferner Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, Isobutylamino, sek.-Butylamino oder tert.-Butylamino. NA<sub>2</sub> bedeutet vorzugsweise Dimethylamino, ferner N-Ethyl-N-methylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino oder Di-n-butylamino.

55 Analog bedeutet CO-NHA vorzugsweise N-Methylcarbamoyl oder N-Ethylcarbamoyl; CO-NA<sub>2</sub> vorzugsweise N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diethylcarbamoyl und SO<sub>2</sub>-A vorzugsweise Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl.

Der Rest Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl, aber auch ein-, zwei- oder dreifach

substituiertes Phenyl. Falls der Phenylrest zweifach substituiert ist, können die Substituenten gleich oder verschieden sein. Bevorzugte Substituenten an der Phenylgruppe sind F, Cl, Methoxy, CN, CF<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub> oder Methyl. Die Substituenten befinden sich im Fall der substituierten Phenylreste in ortho-, meta- und/oder para-Position, wobei zwei- und dreifach substituierte Phenylreste bevorzugt ortho- und para-

5 substituiert sind. Im einzelnen ist Ar bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl oder 2,4-Dimethoxyphenyl, aber auch o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,3- oder 3,4-Methylendioxyphenyl sowie 3,5-Dichlor-4-methoxyphenyl. Het ist vorzugsweise 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl, 1,2-Dihydro-1-pyridinyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridinyl, 4-Morpholinyl oder 1-Piperazinyl, ferner auch 2,6-, 2,5-, 3,5- oder 3,6-Dimethyl-4-morpholinyl.

10 Het ist außerdem vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 15 -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl. Weitere heterocyclische Reste, die teilweise oder vollständig hydriert sind, können z.B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, Tetrahydro-2- oder 20 -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder 5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2- oder 3-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, 30 Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl.

35 Die heterocyclischen Reste können auch wie angeben substituiert sein. Het kann z.B. auch bedeuten: 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyrimidinyl, 4,5-Dimethyl-2-thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, ferner auch z.B. 2-, 3- oder 4-Phenyl-1-piperidinyl, 2-, 3-, 5- oder 6-Phenyl-1-morpholinyl.

40 Der Rest Ind bedeutet einen einfach durch einen der angegebenen Reste substituierten Indol-3-ylrest. Vorzugsweise ist er in 5-Stellung, ferner auch in der 4-, 6- oder 7-Stellung substituiert. Weiterhin ist eine Substitution in 1- oder 2-Stellung möglich. Bevorzugte Substituenten am Indol-3-ylrest sind CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CN, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>N-CO-NH, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NH und CH<sub>3</sub>-CO-NH, aber auch OH, Methoxy, Ethoxy, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>, wobei A bevorzugt Methyl oder Ethyl entspricht.

45 Der Parameter n kann 1,2,3,4,5 oder 6 sein, vorzugsweise ist er 1, 2 oder 4.

Der Rest Q ist vorzugsweise -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, weiterhin -CH<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

50 R<sup>1</sup> ist bevorzugt OH, Methoxy, CN oder NH<sub>2</sub>, ferner bevorzugt Ethoxy, NH-CH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

R<sup>2</sup> ist vorzugsweise CO-CH<sub>3</sub>, CO-NH<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, ferner CO-NH-CH<sub>3</sub> oder CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, aber auch CO-Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl bzw. SO<sub>2</sub>-Tolyl.

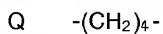
55 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> treten immer in Form von -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> auf. Die Gruppe -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ist vorzugsweise 1-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 1,2-Dihydro-1-pyridinyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridinyl, 4-Morpholinyl, 1-Piperazinyl, 3-Keto-1-piperazinyl, 4-R<sup>5</sup>-1-Piperazinyl oder 1-Pyrrolidino, ferner auch 2,6-, 2,5- oder 3,5-Dimethyl-4-morpholinyl.

R<sup>5</sup> ist vorzugsweise H, A, Ar, 2-Pyrimidinyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazol, Ar-CO, COOA, CH<sub>2</sub>CONHA oder CHO.

60 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen, insbesondere der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste und Parameter die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5	in la	Ind	einen in 5-Stellung durch CO-R <sup>1</sup> substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in lb	Ind	einen in 5-Stellung durch NHR <sup>2</sup> substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in lc	Ind	einen in 5-Stellung durch COOH substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in ld	Ind	einen in 5-Stellung durch COOCH <sub>3</sub> substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in le	Ind	einen in 5-Stellung durch CONH <sub>2</sub> substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in lf	Ind	einen in 5-Stellung durch CN substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in lg	Ind	einen in 5-Stellung durch CH <sub>2</sub> OH substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
10	in lh	Ind	einen in 5-Stellung durch NH-CO-NH <sub>2</sub> substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
	in li	Ind	einen in 5-Stellung durch NH-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Teilformeln lk sowie lak bis lik, die den Teilformeln I sowie la bis li entsprechen, worin jedoch zusätzlich



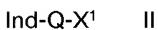
bedeutet.

Ferner sind insbesondere bevorzugt Verbindungen der Teilformeln II sowie laI bis liI, die den Teilformeln I sowie la bis li entsprechen, worin jedoch zusätzlich

Ar Phenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl oder aber o-, m- oder p-Cyanphenyl

bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten der Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



25

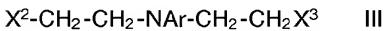
worin

X<sup>1</sup> X oder NH und

X Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten und

Ind und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

30



worin

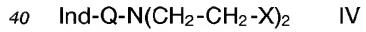
X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und, falls X<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub> ist, jeweils X, andernfalls zusammen

35 NH bedeuten und

Ar die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

oder daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

X, Q und Ind die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



worin

Ar die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

50 oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolyisierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolyisierenden Mittel

55 behandelt

und/oder daß man gegebenenfalls eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine Gruppe Ind und/oder eine Gruppe Ar in eine andere Gruppe Ind und/oder Ar umwandelt und/oder daß man eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in einer ihrer

Salze umwandelt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; DE-OS 33 42 632)

5 beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch *in situ* gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den 10 Verbindungen der Formel I umsetzt.

In den Indolderivaten der Formel II ist  $X^1$  vorzugsweise X; dementsprechend sind in den Verbindungen der Formel III  $X^2$  und  $X^3$  vorzugsweise zusammen NH. Der Rest X ist vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfo-15 nyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalin-sulfonyloxy).

Dementsprechend sind die Indolderivate der Formel I insbesondere durch Umsetzung von Verbindungen der Formel Ind-Q-Cl oder Ind-Q-Br mit Piperazinderivaten der Formel III, worin  $X^2$  und  $X^3$  zusammen eine NH-Gruppe bedeuten (nachstehend als IIIa bezeichnet) erhältlich.

Die Verbindungen der Formeln II und insbesondere III sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten 20 Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Primäre Alkohole der Formel Ind-Q-OH sind z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren oder ihrer Ester erhältlich. Behandeln mit Thionylchlorid, Bromwasserstoff, Phosphortribromid oder ähnlichen Halogenverbindungen liefert die entsprechenden Halogenide der Formel Ind-Q-Hal. Die entsprechenden Sulfonyloxyverbindungen sind erhältlich aus den Alkoholen Ind-Q-OH durch Umsetzung mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden.

Die Iodverbindungen der Formel Ind-Q-I sind z.B. durch Einwirkung von Kaliumiodid auf die zugehörigen p-Toluolsulfonsäureester erhältlich. Die Amine der Formel Ind-Q-NH<sub>2</sub> sind z.B. aus den Halogeniden mit Phthalimidkalium oder durch Reduktion der entsprechenden Nitrile herstellbar.

30 Die Piperazinderivate IIIa sind größtenteils bekannt und z.B. erhältlich durch Umsetzung von Di-(2-chlorethyl)-amin mit Anilin oder einem entsprechenden, am Phenylring substituierten Derivat des Anilins. Verbindungen der Formel III ( $X^2$  und  $X^3$  = jeweils X) sind z.B. herstellbar durch Reduktion von Diestern der Formel AlkyIOOC-CH<sub>2</sub>-NAr-CH<sub>2</sub>-COOalkyl zu Verbindungen der Formel HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NAr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH (III,  $X^2$  =  $X^3$  = OH) und gegebenenfalls anschließende Umsetzung mit SOCl<sub>2</sub> bzw. PBr<sub>3</sub>.

35 Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Man kann ohne Gegenwart eines Lösungsmittels die Komponenten miteinander verschmelzen, gegebenenfalls im geschlossenen Rohr oder im Autoklaven. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie

40 Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder 45 Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente Ind-Q-NH<sub>2</sub> bzw. des Piperazinderivates der Formel IIIa kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150 °, normalerweise zwischen 20 und 130 °.

Ferner ist es möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man eine Verbindung der 50 Formel Ind-Q-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X)<sub>2</sub> (IV) mit einer Verbindung der Formel Ar-NH<sub>2</sub> (V) umsetzt.

Die Verbindungen der Formeln IV und insbesondere V sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen können leicht in Analogie zu den bekannten hergestellt werden. So lassen sich Verbindungen der Formel IV leicht durch Umsetzung von Ind-Q-NH<sub>2</sub> mit 1,2-Dihalogenethan, wobei Halogen bevorzugt für Chlor oder Brom steht, herstellen. Ebenso ist es möglich, Verbindungen des Typs IV durch Umsetzung von 55 Ind-Q-Cl, Ind-Q-Br oder Ind-Q-I mit sekundären Aminen der Formel HN(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X)<sub>2</sub> zu erhalten.

Die primären Amine der Formel V lassen sich ausgehend von Anilin durch die diversen, an sich bekannten Möglichkeiten der elektrophilen Substitution am Aromaten herstellen. Ferner ist es möglich, entsprechend substituierte Nitroverbindungen durch Reduktion in die Amine der Formel V zu überführen.

Die Umsetzung der Verbindungen IV und V verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Die Komponenten können direkt, ohne Gegenwart eines Lösungsmittels, miteinander verschmolzen werden, gegebenenfalls im geschlossenen Rohr oder im Autoklaven, unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, wobei ein Inertgas wie z.B. N<sub>2</sub> zur Druckerhöhung zugeführt

5 wird. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich die zuvor bei der Umsetzung von II mit III genannten. Ebenso kann sich der Zusatz eines säurebindenden Mittels zur Reaktionsmischung begünstigend auswirken. Es kommen die gleichen Basen, wie zuvor bei der Umsetzung der Verbindungen II und III beschrieben, in Frage.

Die optimale Reaktionszeit liegt, je nach den gewählten Reaktionsbedingungen, zwischen einigen 10 Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, üblicherweise zwischen 20° und 130°.

15 Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man ein Vorprodukt, das an Stelle von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und +250° in Gegenwart mindestens eines inerten Lösungsmittels.

Reduzierbare (durch Wasserstoff ersetzbare) Gruppen sind insbesondere Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Hydroxyl, Arylsulfonyloxy (z.B. p-Toluolsulfonyloxy), N-Benzolsulfonyl, N-Benzyl oder O-Benzyl.

20 Es ist grundsätzlich möglich, Verbindungen, die nur eine, oder solche, die nebeneinander zwei oder mehr der oben angeführten Gruppen bzw. zusätzlichen Bindungen enthalten, reduktiv in eine Verbindung der Formel I überzuführen; dabei können gleichzeitig Substituenten in der Gruppe Ind, die in der Ausgangsverbindung enthalten sind, reduziert werden. Vorzugsweise bedient man sich hierzu des nascierenden Wasserstoffs oder komplexer Metallhydride, ferner der Reduktion nach Wolff-Kishner sowie der Reduktionen mit Wasserstoffgas unter Übergangsmetallkatalyse.

25 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Reduktion entsprechen der Formel VI



**VI**

worin

35 Ind' einen Rest Ind, der zusätzlich durch eine Arylsulfonylgruppe oder eine Benzylgruppe in 1-Stellung substituiert sein kann,

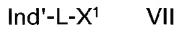
L Q oder eine dem Rest Q entsprechende Kette, worin jedoch eine oder mehrere -CH<sub>2</sub>-Gruppe(n) durch -CO- und/oder ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Cl, Br, F, SH- oder OH-Gruppen ersetzt sind,

40 Ar' eine unsubstituierte oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, F, Cl, Br, I, CN, OA, OH, CF<sub>3</sub>, NHCOA und/oder O-Benzyl oder durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

worin jedoch nicht gleichzeitig Ind' = Ind, L = Q und Ar' = Ar sein können.

In den Verbindungen der Formel VI ist L bevorzugt -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-2</sub>-CO- [im einzelnen -COCO-, -CO-CH<sub>2</sub>CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-], -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-CO- [im einzelnen -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-], ferner z.B. -CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-.

45 Verbindungen der Formel VI sind z.B. herstellbar durch Umsetzung von 4-Ar'-piperazin mit einer Verbindung der Formel VII



worin

Ar', Ind', L und X<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter den Bedingungen, die zuvor für die Umsetzung von II mit III angegeben sind.

55 Wird als Reduktionsmittel nascierender Wasserstoff verwendet, so kann man diesen z.B. durch Behandlung von Metallen mit schwachen Säuren oder mit Basen erzeugen. So kann man z.B. ein Gemisch von Zink mit Alkalilauge oder von Eisen mit Essigsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alkalimetall in einem Alkohol wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Amyl- oder Isoamylalkohol oder Phenol. Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalischwässriger

Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrigalkoholischer oder wässriger Lösung sind zur Erzeugung des nascierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet.

5 Als Reduktionsmittel können ferner besonders vorteilhaft komplexe Metallhydride, wie  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ , Diisobutylaluminiumhydrid oder  $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$  sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{LiBr}$ . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan sowie Kohlenwasserstoffe wie Benzol. Für eine Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder

10 Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet. Nach diesen Methoden reduziert man vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und +150°, insbesondere zwischen etwa 0 und etwa 100°.

Besonders vorteilhaft lassen sich -CO-Gruppen in Säureamiden (z.B. solchen der Formel VI, worin L eine  $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CO}$ -Gruppe bedeutet) mit  $\text{LiAlH}_4$  in THF bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 66° zu  $\text{CH}_2$ -Gruppen reduzieren. Dabei können in 1-Stellung des Indolring befindliche Arylsulfonyl-Schutzgruppen gleichzeitig reduktiv abgespalten werden. N-Benzylgruppen können reduktiv mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten werden.

Es ist ferner möglich, eine oder mehrere Carbonylgruppen nach der Methode von Wolff-Kishner zu  $\text{CH}_2$ -Gruppen zu reduzieren, z.B. durch Behandlung mit wasserfreiem Hydrazin in absolutem Ethanol unter

20 Druck bei Temperaturen zwischen etwa 150 und 250°. Als Katalysator wird vorteilhaft Natriumalkoholat verwendet. Die Reduktion kann auch nach der Methode von Huang-Minlon variiert werden, indem man mit Hydrazinhydrat in einem hochsiedenden, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Diethyenglykol oder Triethylenglykol, in Gegenwart von Alkali, wie Natriumhydroxid, umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird in der Regel etwa 3-4 Stunden gekocht. Anschließend wird das Wasser abdestilliert und das gebildete Hydrazon

25 bei Temperaturen bis zu etwa 200° zersetzt. Die Wolff-Kishner-Reduktion kann auch bei Raumtemperatur in Dimethylsulfoxid mit Hydrazin ausgeführt werden.

Darüber hinaus ist es möglich, bestimmte Reduktionen durch Verwendung von  $\text{H}_2$ -Gas unter katalytischer Wirkung von Übergangsmetallen, wie z.B. Raney-Ni oder Pd durchzuführen. Man kann auf diese Weise z.B. Cl, Br, I, SH oder in bestimmten Fällen auch OH-Gruppen durch Wasserstoff ersetzen. Ebenso

30 können Nitrogruppen durch katalytische Hydrierung mit  $\text{Pd}/\text{H}_2$  in Methanol in  $\text{NH}_2$ -Gruppen umgewandelt werden.

Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten, können zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere hydrolysiert werden.

35 Die Ausgangsstoffe für die Solvolysen sind beispielsweise erhältlich durch Reaktion von IIIa mit Verbindungen, die der Formel II ( $\text{X}^1 = \text{X}$ ) entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten. So können insbesondere 1-Acylindolderivate (entsprechend der Formel I, aber in 1-Stellung des Ind-Rests eine Acylgruppe enthaltend, vorzugsweise eine Alkanoyl-, Arylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, wie Methan-, Benzol- oder p-Toluolsulfonyl) zu den entsprechenden in der 1-Stellung des Indolringes unsubstituierten Indolderivaten hydrolysiert werden, z.B. in saurem, besser in neutralem oder alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen 0 und 200°. Als Basen verwendet man zweckmäßig Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Ammoniak. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser; niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol; Ether wie THF, Dioxan; Sulfone wie Tetramethylensulfon; oder deren

40

45 Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische. Eine Hydrolyse kann auch bereits beim Behandeln mit Wasser allein erfolgen, insbesondere in der Siedehitze.

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umwandeln.

Verbindungen der Formel I, worin Ind einen durch  $\text{CO}-\text{R}^1$  substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet, können

50 durch Derivatisierung entsprechender Carboxy-indol-3-yl-Verbindungen erhalten werden. Man kann z.B. die Säuren oder ihre reaktionsfähigen Derivate, wie z.B. ihre Säurehalogenide oder Anhydride mit entsprechenden Alkoholen oder Alkoholaten, unter Verwendung der an sich bekannten Methodik oder einer der zahlreichen Varianten, verestern. Ferner ist es möglich, Säuren, Säurehalogenide, Anhydride oder Ester mit primären oder sekundären, aliphatischen oder cyclischen Aminen zu amidieren. Bevorzugt ist die Umsetzung der freien Carbonsäure mit dem Amin unter den Bedingungen einer Peptidsynthese. Diese Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid, ferner Propanephosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-

chinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Anstelle der Säure bzw. des Amids können auch reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe im die Reaktion eingesetzt

5 werden, z.B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Säuren können auch in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, Z.B. durch Zusatz von 1-Hydroxybenztriazol oder N-Hydroxysuccinimid.

Weiterhin kann man cyan-substituierte Indol-3-yl-reste zu Carboxy-indol-3-yl- oder Carbamido-indol-3-ylresten hydrolysieren.

10 Verbindungen der Formel I können ferner durch Umwandlungen am Rest Ar in andere Derivate der Formel I umgewandelt werden.

Ether der Formel I, in denen der Rest Ar ein- oder zweifach durch O-Alkyl substituiert ist, können gespalten werden, wobei die entsprechenden Hydroxyderivate entstehen. Z.B. kann man die Ether spalten durch Behandeln mit Dimethylsulfid-Bortribromid-Komplex, z.B. in Toluol, Ethern wie THF oder Dimethylsulfoxid, oder durch Verschmelzen mit Pyridin- oder Anilin-hydrohalogeniden, vorzugsweise Pyridinhydrochlorid, bei etwa 150-250°.

Die Reste Ar können, sofern Nebenreaktionen am Indolsystem auszuschließen sind, unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktionen chloriert, bromiert oder alkyliert werden, indem man das entsprechende Halogen oder Alkychlorid bzw. Alkybromid unter Katalyse von Lewis-Säuren, wie z.B.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$  oder

20 Fe, bei Temperaturen zwischen 30° und 150°, zweckmäßig zwischen 50° und 150° in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Kohlenwasserstoffen, THF oder Tetrachlorkohlenstoff, mit der zu derivatisierenden Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren besitzen. Sie können daher bei ihrer Herstellung als Racemate oder, falls optisch aktive Ausgangsstoffe verwendet werden, auch

25 in optisch aktiver Form erhalten werden. Weisen die Verbindungen zwei oder mehr Asymmetriezentren auf, dann fallen sie bei der Synthese im allgemeinen als Gemische von Racematen an, aus denen man die einzelnen Racemate, beispielsweise durch Umkristallisieren aus inerten Lösungsmitteln, in reiner Form isolieren kann. Erhaltene Racemate können, falls erwünscht, nach an sich bekannten Methoden mechanisch

oder chemisch in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem Racemat durch 30 Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäuren, Dibenzoylweinsäure, Diacetylweinsäure, Camphersulfonsäuren, Mandelsäure, Äpfelsäure oder Milchsäure. Die verschiedenen Formen der Diastereomeren können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt, und die optisch aktiven Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise aus den Diastereomeren in Freiheit

35 gesetzt werden.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure,

40 Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethyllessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen in Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I

50 über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf

55 nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffe(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend

mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren,

5 beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch 10 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

15 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden. Sie eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Spannungszuständen, Depressionen und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z.B. mit  $\alpha$ -Methyldopa). Ferner können die Verbindungen in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z.B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation, weiterhin zur Prophylaxe und Therapie cerebraler Störungen (z.B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnliche wie gewisse Ergot-Alkaloide und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgescheben (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

20

25 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z.B. Bromocriptin, Dihydroergocornin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei 30 insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, 35 Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

40 In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzzu, extrahiert mit Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Temperaturen sind in °C angegeben. Rf-Werte wurden dünnshichtchromatographisch an Kieselgel erhalten.

#### Beispiel 1

Man röhrt eine Lösung von 2,6 g 3-(4-Chlorbutyl)-5-indolylharnstoff [erhältlich durch Umsetzung von 5-45 Nitroindol mit 4-Chlorbutyrylchlorid zu 3-(4-Chlorbutyryl)-5-nitroindol, Reduktion mit Diboran zu 3-(4-Chlorbutyl)-5-nitro-indol, Hydrierung zu 3-(4-Chlorbutyl)-5-amino-indol und Umsetzung mit KCNO] und 16,3 g 1-Phenyl-piperazin ("A") in 200 ml Acetonitril 12 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff, Hydrochlorid, F. 207° (Zers.).

Analog erhält man: aus

50 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol und "A"  
3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol, Hydrochlorid, F. 225-227°;  
aus  
3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäureamid und "A"  
3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, Hydrat, Hydrochlorid, Rf 0,45 (Dichlormethan: 55 Methanol 20:1);  
aus  
3-(4-Chlorbutyl)-5-hydroxymethyl-indol und "A"  
3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-hydroxymethyl-indol, F. 157-158°;

aus

3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-carbonsäuremethylester, F. 126-128° ;  
 aus

5 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, Hydrochlorid, F. 305-307° ;  
 aus

3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäuremorpholid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremorpholid;

10 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäurepiperidid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäurepiperidid;  
 aus

3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäure-4-piperidino-piperidid und "A"  
 15 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-piperidino-piperidid;  
 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-morpholino-piperidid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-morpholino-piperidid;  
 aus

20 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-p-chlorphenylpiperidid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-p-chlorphenylpiperidid;  
 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-N,N-dimethylaminopiperidid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-N,N-dimethylaminopiperidid;

25 aus

3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäure-p-fluoranilid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-p-fluoranilid;  
 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-benzylamid und "A"  
 30 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-benzylamid;  
 3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäure-pyrrolidid und "A"  
 aus

3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäurepyrrolidid;  
 aus

35 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-methyl-piperazid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-methyl-piperazid;  
 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-N-(2-acetoxyethyl)-amid und "A"  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-N-(2-acetoxyethyl)amid.

40 Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester mit 1-(o-Methoxyphenyl)-piperazin ("B") 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester; Hydrat, Hydrochlorid, F. 195-196° .

Analog erhält man aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure und "B"  
 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, Dihydrat, Hydrochlorid, F. 202-204° ;  
 aus

50 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäureamid und "B"  
 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, Hydrat, Hydrochlorid, F. 157° ;  
 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indolyl-harnstoff und "B"  
 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-indolyl-harnstoff, Hydrochlorid, F. 130° (Zers.);

55 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäuremorpholid und "B"  
 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremorpholid;  
 aus

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäureanilid und "B"  
 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureanilid;  
 aus  
 3-(4-Brombutyl)-5-cyan-indol und "B"  
 5 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyanindol;  
 aus  
 3-(4-Chlorbutyl)-indol-4-carbonsäure-N-methylpiperazid und 1-Phenyl-piperazin  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-methylpiperazid;  
 aus  
 10 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-p-methoxybenzylpiperazid und 1-Phenyl-piperazin  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-p-methoxyphenylpiperazid;  
 aus  
 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-3-keto-piperazid und 1-Phenyl-piperazin  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-3-keto-piperazid;  
 15 aus  
 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-2-pyrimidinylpiperazid und 1-Phenyl-piperazin  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-2-pyrimidinyl-piperazid;  
 aus  
 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-formyl-piperazid und 1-Phenyl-piperazin  
 20 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-formyl-piperazid;  
 aus  
 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-ethoxycarbonylpiperidid und 1-Phenyl-piperazin  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-ethoxycarbonyl-piperidid;  
 aus  
 25 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-1,2,3,6-tetrahydropyridid und 1-Phenyl-piperazin  
 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-1,2,3,6-tetrahydropyridid.

Beispiel 3

30 Ein Gemisch von 2,87 g 3-(4-Aminobutyl)-5-indolyl-harnstoff [erhältlich aus 5-Indolyl-harnstoff über 3-(4-Chlorbutyryl)-5-indolyl-harnstoff, 3-(4-Chlorbutyl)-5-indolyl-harnstoff und 3-(4-Phthalimido-butyl)-5-indolyl-harnstoff] und einem Äquivalent N,N-Bis-(2-chlorethyl)-o-cyan-anilin ("C") in 40 ml Aceton und 40 ml Wasser wird 24 Std. gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(4-o-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff, Hydrochlorid, F. 164-166°.  
 35 Analog erhält man aus  
 3-(4-Aminobutyl)-5-cyan-indol und N,N-Bis-(2-chlorethyl)-p-methoxy-anilin  
 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol, Hydrochlorid, F. 207° (Zers.);  
 aus  
 3-(4-Aminobutyl)-5-cyan-indol und "C"  
 40 3-[4-(4-o-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-4-cyan-indol;  
 aus  
 3-(4-Aminobutyl)-indol-5-carbonsäureamid und N,N,-Bis-(2-chlorethyl)-p-methoxy-anilin  
 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, Hydrochlorid, F. 217° (Zers.);

45 Beispiel 4

Eine Lösung von 3,5 g 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-amino-indol ["D"; erhältlich durch Reduktion des entsprechenden 5-Nitro-indols] in 35 ml THF wird mit einer Lösung von 0,9 g Acetylchlorid in 10 ml THF versetzt, 2 Std. bei 50° gerührt, eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-acetamido-indol, Hydrochlorid, F.240° (Zers.).  
 50 Analog erhält man aus  
 Methansulfonylchlorid und "D"  
 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-methansulfonylamino-indol, Hydrochlorid, F. 208° (Zers.);  
 aus  
 55 N,N-Dimethylcarbamoylchlorid und "D"  
 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-N,N,-dimethylureido-indol, Hydrochlorid, F. 187° (Zers.);  
 aus  
 N,N-Diethylcarbamoylchlorid und "D"

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-N,N-diethylureido-indol, Hydrochlorid, F. 145° (Zers.);

aus

Benzoylchlorid und "D"

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-benzamido-indol.

5

Beispiel 5

Eine Lösung von 3,74 g 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure in 500 ml DMF wird mit 1,01 g N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren gibt man eine Lösung von 1 Äquivalent tert.-Butylamin in

10 5 ml DMF, 1,35 g 1-Hydroxybenztriazol sowie eine Lösung von 1,92 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid in 20 ml DMF hinzu. Man röhrt 16 Std. bei 20° und dampft das Filtrat ein. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-tert.-butylamid.

Analog erhält man aus

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure und tert.-Butylamin

15 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-tert.-butylamid;

aus

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure und Morpholin

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-morpholid, F. 112-116°;

aus

20 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure und 4-Piperidino-piperidin

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-piperidino-piperidid, Hydrat, F. 116-124°; aus

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure und 2,6-Dimethylmorpholin

25 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-2,6-dimethyl-morpholid, Hydrat, F. 115-120°.

Beispiel 6

Ein Gemisch von 4,05 g 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol, 3,5 g Pyridinhydro-

30 chlorid und 80 ml Pyridin wird 3 Std. gekocht. Man kühlt ab. dampft ein arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol.

Beispiel 7

35 Eine Suspension von 3,75 g 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-nitroindol in 45 ml konzentrierter Salzsäure und 30 ml Ethanol wird unter Rühren mit 9,3 g  $\text{SnCl}_2$  versetzt und dann 0,5 Std. gekocht. Man gießt auf Eis, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-amino-indol,  $R_f = 0,45$  (Dichlormethan: Methanol 20:1).

Analog erhält man aus 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-nitroindol durch Reduktion

40 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-amino-indol.

Beispiel 8

Eine Mischung von 30,6 g 3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol, 27,1 g NaOH, 520

45 ml Wasser und 420 ml Diethylenglykolmonoethylether wird 3 Std. bei 140° Badtemperatur gerührt. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid.

Analog erhält man durch partielle Hydrolyse der entsprechenden Nitrile:

3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

50 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, F. 217° (Zers.);

3-[4-(4-o-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

3-[4-(4-m-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

3-[4-(4-p-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

55 3-[4-(4-p-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid.

Beispiel 9

Analog Beispiel 8 erhält man nach 16-stündigem Kochen und anschließender üblicher Aufarbeitung ausgehend von 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, Dihydrat, Hydrochlorid, F. 268-270° (Zers.).

Analog erhält man aus

5 3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 146-148°;  
 aus  
 3-[4-(4-o-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-m-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 281-283° (Zers.);

10 aus  
 3-[4-(4-m-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-m-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;  
 aus  
 3-[4-(4-p-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 15 3-[4-(4-p-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 264-266° (Zers.);  
 aus  
 3-[4-(4-o-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-o-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;  
 aus  
 20 3-[4-(4-m-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-m-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;  
 aus  
 3-[4-(4-p-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-p-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;  
 25 aus  
 3-[4-(4-o-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-o-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;  
 aus  
 3-[4-(4-m-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 30 3-[4-(4-m-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 217-219°;  
 aus  
 3-[4-(4-p-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-p-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;  
 aus  
 35 3-[4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 257-258°;  
 aus  
 3-[4-(4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol  
 3-[4-(4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure.  
 40

#### Beispiel 10

Zu einer Suspension von 0,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF wird unter Rühren in einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 20° eine Lösung von 4,3 g 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester in 40 ml THF zugetropft. Man röhrt 1 Std. bei 20°, zersetzt mit verdünnter Natronlauge, filtriert, arbeitet das Filtrat wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenylpiperazino)-butyl]-5-hydroxymethyl-indol, F. 157-158°. Analog erhält man ausgehend von 3-[4-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester

3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-hydroxymethyl-indol, F. 162-164°.

#### Beispiel 11

In eine siedende Lösung von 4 g 3-[4-(4-m-Methoxyphenylpiperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure in 50 ml absolutem Methanol wird 2 Std. HCl-Gas eingeleitet. Anschließend kocht man eine weitere Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 176-177°.

Analog erhält man durch Veresterung mit Methanol aus

3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure

3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester;  
aus  
3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbon säure  
3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 236-238 ° (Zers.);  
5 aus  
3-[4-(4-o-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-o-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 214-217 ° ;  
aus  
3-[4-(4-m-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
10 3-[4-(4-m-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester;  
aus  
3-[4-(4-p-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-p-Fluorphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 121-124 ° ;  
aus  
15 3-[4-(4-p-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-p-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester;  
aus  
3-[4-(4-m-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-m-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 142-144 ° ;  
20 aus  
3-[4-(4-m-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-m-Methylphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 158-162 ° ;  
aus  
3-[4-(4-o-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
25 3-[4-(4-o-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 230-232 ° ;  
aus  
3-[4-(4-p-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-p-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester;  
aus  
30 3-[4-(4-m-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-m-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester;  
aus  
3-[4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure  
3-[4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, F. 190-192 ° .  
35

Beispiel 12

Man kocht 4,8 g 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester 1/2 Std. mit 20 ml Wasser und 100 ml 2n ethanolischem KOH, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure

Beispiel 13

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 17,8 g 3-(4-Chlorbutyl)-5-indolyl-harnstoff mit einem Äquivalent 1-(o-Cyanphenyl)-piperazin 3-[4-(4-o-Cyanphenyl-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff, F. 220-222 ° .

Beispiel 14

50 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 9,6 g 3-(4-Chlorbutyl)-5-indolyl-harnstoff mit 1 Äquivalent 1-(p-Methoxyphenyl)-piperazin 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff, F. 225 ° (Zers.).

Beispiel 15

55 Man röhrt eine Lösung von 10,8 g 3-[4-(N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amino)-butyl]-5-cyan-indol ("E") [erhältlich durch Umsetzung von 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol mit N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amin] und einem Äquivalent p-Methoxyanilin in 200 ml Acetonitril 12 Std. bei Raumtemperatur, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-

p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol, F. 207 ° (Zers.).

Analog erhält man durch Umsetzung

von "E" mit o-Methoxyanilin

3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

5 von "E" mit 2,4-Dimethylanilin

3-[4-(4-(2,4-Dimethylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

von "E" mit p-Fluoranilin

3-[4-(4-p-Fluorophenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

von "E" mit o-Fluoranilin

3-[4-(4-o-Fluorophenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

10 von "E" mit m-Methoxyanilin

3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

von "E" mit p-Trifluormethylanilin

3-[4-(4-p-Trifluormethylphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

15 von "E" mit 2,4-Dimethoxyanilin

3-[4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol.

#### Beispiel 16

20 Ein Gemisch von 4 g 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure, 3,2 g Pyridinhydrochlorid und 80 ml Pyridin wird 3 Std. gekocht. Man kühltab. dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure.

Analog erhält man aus

3-[4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol

25 3-[4-(4-(2,4-Dihydroxyphenyl)-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol.

#### Beispiel 17

30 Man kocht 4,6 g 1-Benzolsulfonyl-3-[4-(4-phenyl-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff [erhältlich aus 1-Benzolsulfonyl-3-(4-chlorbutyl)-5-indolyl-harnstoff und 1-Phenyl-piperazin] mit 1,5 g KOH in wässriger Ethanollösung 16 Std., arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenylpiperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff, Hydrochlorid, F. 207 ° (Zers.).

#### Beispiel 18

35 2,4 g 3-[4-(4-p-Benzylxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid werden in 30 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur 1 Std. mit H<sub>2</sub>-Gas (p = 1 atm) unter katalytischer Wirkung von 200 mg Pd/C (Pd-Gehalt 1 %) behandelt. Anschließend filtriert man die Reaktionsmischung und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid.

#### Beispiel 19

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Methoxyphenyl)-piperazin mit

45 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-(p-methoxyphenyl)-piperazid:

3-[4-(4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-(p-methoxyphenyl)-piperazid, F. 146-148 °;

mit

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-methyl-piperazid:

50 3-[4-(4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-methyl-piperazid, F. 92-94 °;

mit

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-(4-methylpyridin)-amid:

3-[4-(4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-(4-methyl-pyridin)-amid, F. 180-182 °;

mit

55 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-3-oxo-piperazid:

3-[4-(4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure-3-oxo-piperazid, F. 162-164 °;

mit

3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-4-formyl-piperazid:

3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäure-4-formyl-piperazid, F. 159-162 °; mit  
3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-(2-methoxyethyl)-amid:  
3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-(2-methoxyethyl)-amid, F. 187-190 °;  
5 mit  
3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-(2-piperidino-ethyl)-amid:  
3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-(2-piperidino-ethyl)-amid, F. 219-221 °; mit  
3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-(2-pyrrolidino-ethyl)-amid:  
10 3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-(2-pyrrolidino-ethyl)-amid, F. 180-184 °; mit  
3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-N-(2-(N,N-di-ethylamino)-ethyl)-amid:  
3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäure-N-(2-(N,N-di-ethylamino)-ethyl)-amid, F. 221-225 °;  
15 mit  
3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonsäure-(4-di-oxo-ethylen)-piperidid: 3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäure-(4-di-oxo-ethylen)-piperidid, F. 120-131 °.

Beispiel 20

20 Analog Beispiel 8 erhält man durch partielle Hydrolyse der entsprechenden Nitrile:  
3-[4-(4-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, F. 177-179 °;  
3-[4-(4-(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenyl)-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, F. 115 ° (Z);  
3-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, F. 141 ° (Z);  
25 3-[4-(4-Acetamido-phenyl)-piperazino]-butyl]-indol-5-carbonsäureamid, F. 230 ° (Z).

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Amine der Formel I oder ihre Säureadditionssalze enthalten:

Beispiel A: Tabletten

30 Ein Gemisch von 1 kg 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35 Beispiel B: Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

40 Beispiel C: Kapseln

2 kg 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

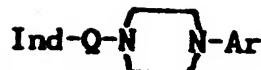
45 Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-5-indolyl-harnstoff-dihydrat in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

50 Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze enthalten.

**Patentansprüche**

55 1. Indolderivate der Formel I



I

5

worin

Ind einen durch CN, CO-R<sup>1</sup>, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R<sup>1</sup>, Hal, OH, OA, O-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CO-R<sup>1</sup>, CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder NHR<sup>2</sup> substituierten Indol-3-ylrest,

10 R<sup>1</sup> OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>NA<sub>2</sub>, NHC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>Het, NHC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> OA oder O-CO-A,

R<sup>2</sup> H, CO-A, CO-Ar, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NHA, CO-NA<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>-A,

15 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine Allengruppe mit 3-7 C-Atomen, die durch 0 oder NR<sup>5</sup> unterbrochen und/oder durch O, NA<sub>2</sub>, NHCOA, COOA, CONH<sub>2</sub>, Ar oder Het substituiert sein und/oder eine zusätzliche Doppelbindung enthalten kann,

R<sup>5</sup> H, A, Ar, Het, Ar-CO, COOA, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONA<sub>2</sub> oder CHO,

Q C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

20 Ar einen unsubstituierten oder einen ein-, zwei- oder dreifach durch A, F, Cl, Br, I, CN, OH, OA, NHCOA und/oder CF<sub>3</sub> oder durch eine Methylendioxygruppe substituierten Phenylrest,

Het einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein- oder zweifach durch A, Ar, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, Carbonylsauerstoff, oder einen weiteren Rest Het substituiert sein kann und

25 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten

sowie deren Salze.

30

2.

a) 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester;

b) 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäure;

c) 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

35 d) 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-cyan-indol;

e) 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-5-acetamido-indol;

f) 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid;

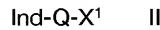
g) 3-[4-(4-Phenyl-piperazino)-butyl]-indol-5-carbonsäureamid

40

sowie

die Säureadditionssalze der genannten Verbindungen.

45 3. Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

50 X<sup>1</sup> X oder NH<sub>2</sub> und

X Cl, Br, J, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten und

Ind und Q die angegebenen Bedeutungen haben. mit einer Verbindung der Formel III



55

worin

X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und falls X<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub> ist, jeweils X, andernfalls zusammen NH bedeuten und

Ar die angegebene Bedeutung hat, umsetzt  
oder daß man eine Verbindung der Formel IV

Ind-Q-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X)<sub>2</sub> IV

5

worin

X, Q und Ind die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

10 Ar-NH<sub>2</sub> V

worin

Ar die angegebene Bedeutung hat, umsetzt  
oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch an Stelle eines oder  
15 mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere  
zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch an Stelle eines oder  
20 mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysie-  
renden Mittel behandelt

und/oder daß man gegebenenfalls eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder  
eine Gruppe Ind und/oder eine Gruppe Ar in eine andere Gruppe Ind und/oder Ar umwandelt und/oder  
25 daß man eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in  
eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine  
Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit  
mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete  
30 Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet, durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung  
der allgemeinen Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 35 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1 oder von deren physiologisch  
unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1 oder von deren physiologisch  
unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von Krankheiten.

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 0343

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 407 844 (MERCK PATENT GMBH) 16. Januar 1991 * gesamtes Dokument * ---	1,4-7	C07D209/14 A61K31/40 C07D401/04 C07D401/06 C07D403/06 C07D498/10 C07D405/12
X	EP-A-0 376 607 (H. LUNDBECK A/S) 4. Juli 1990 * gesamtes Dokument; insbes. Beispiel 1a, b * ---	1,5	
X	BE-A-771 285 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.) * gesamtes Dokument, insbesondere Beispiel 6 * ---	1	
X	GB-A-1 075 156 (ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.R.L.) 12. Juli 1967 * gesamtes Dokument * ---	1	
X	GB-A-1 189 064 (STERLING DRUG INC.) 22. April 1970 * gesamtes Dokument * ---	1,2	
X	FR-A-1 551 082 (STERLING DRUG) 18. November 1968 * gesamtes Dokument * ---	1,2	
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES Bd. 62, Nr. 3, März 1973, Seiten 508 - 509; B. T. HO ET AL.: 'Inhibitors of Hydroxyindole-O-methyltransferase: Indolealkylpiperazines' * gesamter Artikel * ---	1,5,6	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 9, 5. März 1973, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58465G, SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.: 'Indole derivatives' Seite 527 ; Spalte 1 ; * Zusammenfassung * & Japan Kokai 72 38985 -----	1	C07D A61K

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt

Recherchesort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
MUENCHEN	09 APRIL 1992	HERZ C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	